Ueber

multiple maligne Lymphomatose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig Maximilians-Universität zu München

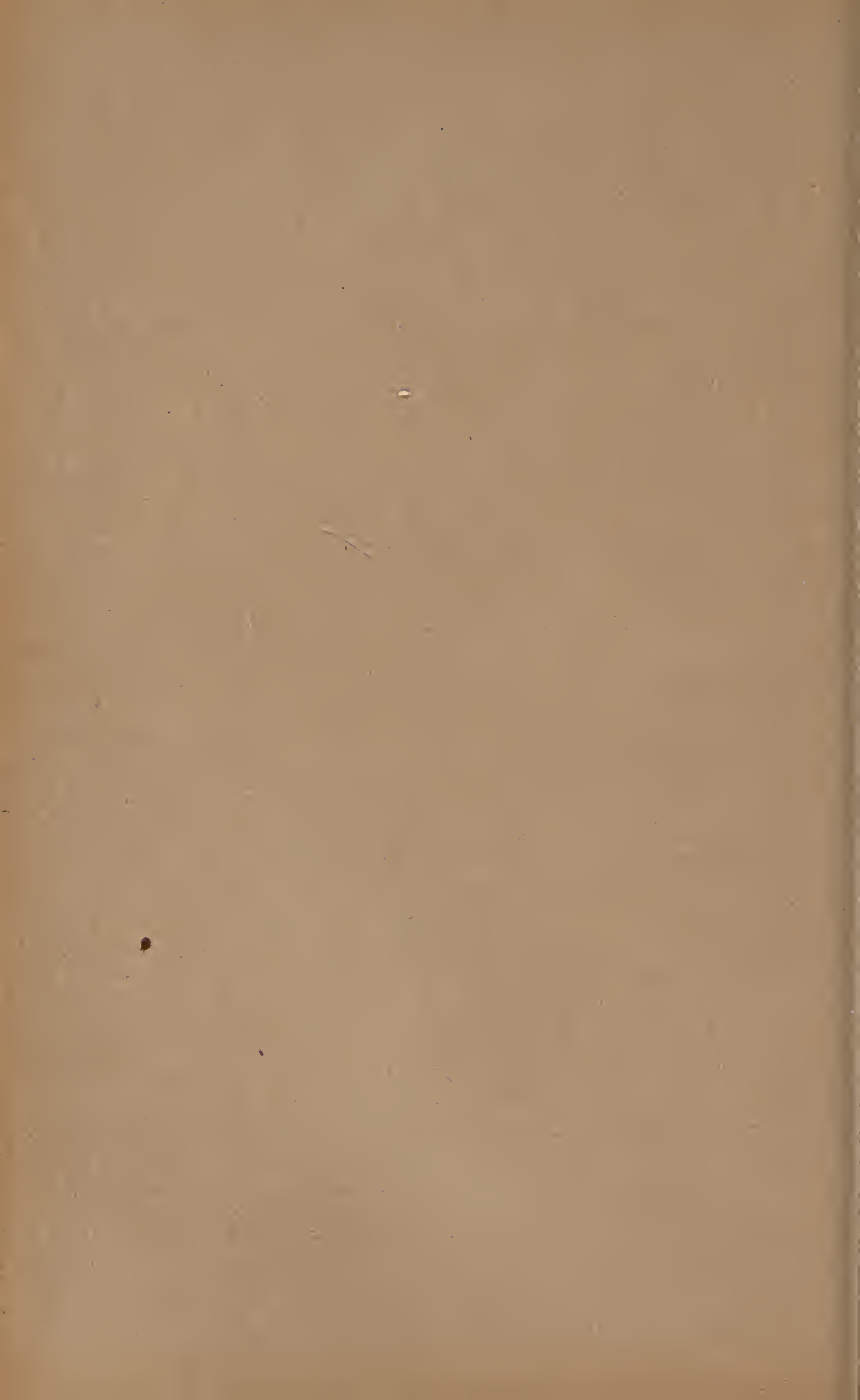
vorgelegt von

Heinrich Mayer,

appr. Arzt.

München 1903.

Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.



Ueber multiple maligne Lymphomatose.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Heinrich Mayer,

appr. Arzt.

München 1903.

Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Referent:
Herr Obermedizinalrat Professor Dr. Bollinger.

Dem pathologisch-anatomischen Institut übersandte Herr Dr. Oppenheimer, Kinderarzt hier, mehrere Organe eines Kindes, das in den letzten Wochen bei ihm mit der Diagnose „Lymphosarcom" in ambulatorischer Behandlung gestanden hatte und am 12. November 1903 gestorben war.

Die Erkundigungen nach der Vorgeschichte und dem Verlauf des Falles hatte folgendes Ergebnis: Die Mutter brachte das $2^1/_2$ jährige Kind J. R., Mädchen, am 26. Oktober in ambulatorische Behandlung und gab an, das Kind sei rechtzeitig und gesund geboren, habe in den ersten 6 Lebenswochen Brechdurchfall durchgemacht, mit $^3/_4$ Jahren ist es gesessen, mit $1^1/_2$ Jahren gelaufen, die ersten Zähne bekam es mit einem Jahr.

Im ersten Jahr soll das Kind außerdem noch einen Gesichtsausschlag gehabt haben. Der Ausschlag trat dann jedesmal auf, wenn ein Zahn durchbrach. Vor $^1/_2$ Jahr soll der Ausschlag beim Zahnen ausgeblieben sein; um diese Zeit bildete sich an der linken Halsseite eine Geschwulst, die angeblich in 14 Tagen die Größe eines kleinen Kinderkopfes erreichte. Im Hauner'schen Kinderspital wurde das Kind im August 1903 operiert, wobei zwei apfelgroße Geschwülste heraus-

geschnitten worden seien. Nach der Operation besserte sich das Befinden, die große vorher bestehende Blässe verschwand in dieser Zeit. In letzter Zeit ist die Blässe wieder aufgetreten, das Kind schläft viel, fast beständig, Appetit sehr gering.

Ueber die Behandlung im Kinderspital erhielt ich von dort folgende Notizen: „Das Kind J. R. kam am 5. August 1903 in poliklinische Behandlung mit einem männerfaustgroßen Tumor an der linken Halsseite. Diagnose: Lymphoma colli sinistr.

6. VIII. 03. Narkose, Excision eines Drüsenpackets, Naht, Tamponade.

31. VIII. Halsumfang 34,5 cm.

Vom 1. September ab innerliche Arsenbehandlung.

1. X. Halsumfang 29,5 cm.

5. X. Halsumfang 32,5 cm.

13. X. Halsumfang 35,5 cm.

Am 15. X. ergab die Blutuntersuchung

Hämoglobin 40%
Erythrocyten 2515000
Leucocyten 13400

also Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen 1 : 187. Nach dem 15. X. wurde das Kind nicht mehr gebracht.

Die Mutter brachte es dann am 26. Oktober in ambulatorische Behandlung zu Herrn Dr. O., der bei dem Kinde eine Temperatur von 39.2 (3 h p. m.) feststellte und am 27. X. folgenden Befund erhob:

„Sehr mageres, rhachitisches und hochgradig anämisches, weibliches Kind. Das Gesicht, be-

sonders die Augenlider ödematös geschwellt, an der linken Seite des Halses, direkt unter dem Ohr beginnend, eine vorn bis fast zur Mittellinie und hinten bis zur Halswirbelsäule ziehende Geschwulst von der Größe eines kleinen Kindskopfes; die Oberfläche zeigt in ihrer Mitte eine Narbe, die offenbar herrührt von der vor einigen Monaten vollzogenen Operation. Die Geschwulst selbst fühlt sich uneben an, ist an manchen Stellen besonders gegen vorne höckerig, man kann einzelne Tumoren in der Größe einer Zwetschge abtasten, nach hinten und unten ist der Tumor viel weicher. Die allgemeinen Drüsen sind etwas geschwellt, eine einzelne Drüse in der linken axilla etwas stärker.

Ueber den Lungen nirgends Dämpfung, nirgends bronchiales Atmen, LHU sehr viel Rasseln; in der linken Axilla das Atmen etwas verschärft und die Stimme deutlicher zu hören.

Herzdämpfung normal, Töne rein, aber etwas dumpf.

Abdomen nicht besonders aufgetrieben; Leber reicht bis etwa zwei Querfinger oberhalb des Nabels. Drüsen im Darm nicht zu fühlen. Milz gerade etwas palpabel, jedenfalls nicht bedeutend geschwellt.

Temperatur 38,3; Gewicht 9050; Blut 30% Haemoglobin; Erythrocyten 1 604 000; Leucocyten 33 000; also W : R (weiße zu roten Blutkörperchen) = 1 : 49.

3. Nov. Die Geschwulst unverändert, das Aussehen schlechter, die Hautfarbe blasser, die Augenlider etwas stärker ödematös. Temp. 39,3.

Unter zunehmendem Verfall ohne sonstige besondere klinische Symptome trat am 12. Nov. der Tod ein.

Die Diagnose war auf Lymphosarkom gestellt worden und die Behandlung bei dem hoffnungslosen Zustand eine rein symptomatische gewesen.

Der Sektionsbericht[1]) lautet:

„Stark abgemagerter kindlicher Körper weiblichen Geschlechts von sehr blasser, wachsartiger Hautfarbe. Die Haut läßt sich über dem ganzen Körper in großen Falten abheben. Pupillen gleich weit, Corneae beiderseits leicht getrübt, Conjunctivae und Mundschleimhaut äußerst blaß. An der linken Halsseite eine etwa faustgroße Anschwellung, über welcher die Haut verschieblich ist, und die sich bei der Betastung in deutliche Knollen gliedert, über der Anschwellung eine ca. 45 mm lange Narbe in der Kieferwinkel-Kinnrichtung. Die Submental-, Submaxillar- und Auriculardrüsen beiderseits geschwollen. In der linken Supraclaviculargrube, sowie in der linken Axilla Drüsenpakete und einzelne Drüsen bis Welschnußgröße geschwollen. Abdomen stark aufgetrieben, Inguinaldrüsen beiderseits geschwollen bis auf etwa Bohnengröße.

Bei der Eröffnung der Bauchhöhle berühren sich die Lungen fast in der Mittellinie, der Herzbeutel liegt zweimarkstückgroß vor. Die Leber überragt den Rippenbogen um etwa 2—3 Querfinger. Darmschlingen stark gebläht. Wurmfort-

---

[1]) Einlauf-Journal des path. Instituts Nr. 400 a. 1903.

satz an gehöriger Stelle, durchgängig; im kleinen Becken keine abnorme Flüssigkeit. Zwerchfellstand: rechts 5. Intercostalraum, links 5. Rippe. Pleurahöhle leer, Pleura glatt und glänzend, Lungen nirgends mit der Pleura costal. verwachsen. An der Spitze beider Lungen, sowie an der Berührungsfläche zwischen Ober- und Unterlappen der linken Lunge und Mittel- und Unterlappen der rechten Lunge vereinzelte, etwa hanfkorngroße, gelbliche, feste, derbe Knötchen; das Lungengewebe überall gut lufthaltig, Saftgehalt nicht vermehrt, Blutgehalt stark herabgesetzt. Die größeren Bronchien, die peribronchialen Drüsen und die Gefässe am Hilus ohne Besonderheit. Die mediastinalen Drüsen stark geschwellt, injiziert, gleichmäßig gelblich verfärbt und derb.

Herz ohne pathologischen Befund.

Milz mit der Umgebung stark verwachsen durch ziemlich alte, strangförmige Adhaesionen, etwa um das vier- bis fünffache des normalen Volumens vergrößert. Kapsel glatt, durch dieselbe durchscheinend, zahlreiche gelbliche Einlagerungen von Stecknadelkopfgröße bis Bohnengröße. Auf dem Durchschnitt zeigt sich das ganze Gewebe von gelblichen, derben Knötchen gleicher Größe (wie angegeben) durchsetzt. Die Konsistenz des Organs ist vermehrt.

Leber etwas vergrößert, durch die glatte Kapsel durchscheinend, zahlreiche Knötchen derselben Größe und Beschaffenheit wie in der Milz; auf dem Querschnitt zeigt sich das Lebergewebe von diesen Knötchen dicht durchsetzt. In der Gallenblasenwand an der Einmündung des Duc-

tus cysticus ein etwa bohnengroßes Knötchen, welches den Gang aber nicht verstopft, in der Gallenblase etwa zwei Theelöffel heller Galle. Der Magen stark gebläht, enthält reichliche Menge gärenden Milchbreis, Magenschleimhaut äußerst blaß, an einigen Stellen leicht injiciert.

Der Darm ohne Besonderheit, lymphatische Apparate ohne Befund; die retromesenterialen Drüsen reichlich dattelgroß, Schnittfläche derb und gelblich, feucht glänzend.

Nieren fötal gelappt, auf dem Durchschnitt Grenze zwischen Rinde und Mark etwas verwaschen, Substanz sieht aus wie gekocht, ganz vereinzelt kleine, derbe Knötchen bis Kirschkerngröße von gleicher Beschaffenheit wie in den anderen Organen. Genitalien ohne Befund.

Aus diesem Sektionsbefund wurde die Diagnose gestellt auf „multiple maligne Lymphomatose".

Generalisierte Lymphombildungen finden sich:

I. Bei den Erkrankungen, die wegen des schon makroskopisch auffallenden Blutbefundes mit dem Namen Leucaemie belegt wurden und deren Diagnose in erster Linie auf eben diesem Blutbefund gestützt ist.

Nach Ehrlich wird nur mehr eine lymphatische und eine myelogene Form der Leucaemie unterschieden. Jene ist im wesentlichen charakterisiert durch eine enorme Vermehrung der Lymphocyten — weiße Blutzellen von der Größe der roten mit einem großen runden Kern

— eine Vermehrung, bei der die anderen weißen Blutzellen fast völlig verschwinden können und bei der sich als Verhältnis der weißen zu den roten Blutkörperchen bis zu 1 : 1 ändern kann. Diese, die myelogene Leucaemie, wird diagnostiziert bei Anwesenheit der sogenannten Myelocyten — großer, einkerniger Zellen, deren Protoplasma eine neutrophile Granulation zeigt —, die sich gewöhnlich nur im Knochenmark, nicht im Blut vorfinden; daneben besteht eine starke Vermehrung der polynukleären Leucocyten neben anderen unwesentlicheren Veränderungen. Bei beiden Formen sind die Erythrocyten und entsprechend der Haemoglobingehalt des Blutes stark vermindert.

Sodann treffen wir multiple Lymphombildungen:

II. Bei einer Gruppe von Erkrankungen, die den auffallenden Befund des „weißen Blutes“ nicht aufweist. Diese zweite Gruppe ist ursprünglich als eine einheitliche Krankheit aufgefaßt und nach ihrem ersten Beschreiber (1832) als Hodgkin'sche Krankheit bezeichnet worden. In Deutschland wurde sie 1858 durch Wunderlich als „progressive multiple Lymphdrüsenhypertrophie“ genauer bekannt. Von Cohnheim wurde sie 1865 mit dem Namen „Pseudoleucaemie“ belegt, eben weil die Form, die er beschrieb, abgesehen vom Blutbefund keine wesentlichen Unterschiede gegenüber der wahren Leucaemie aufwies. Trousseau in Frankreich schlug dafür den Namen „Adenie“ vor. Die Bezeichnung „malignes Lymphom“ wurde im Anfang der siebziger Jahre von Billroth eingeführt.

Andere wieder beschrieben die Krankheit unter dem Namen des „Lymphosarcoms".

Schon die Vielheit dieser Namen weist darauf hin, daß wir es hier wohl mit keinem einheitlichen Symptomenkomplex zu tun haben und daß die pathologisch-anatomischen Verhältnisse, die ihm zu Grunde liegen, keine einheitlichen sein werden. Virchow hatte schon von jeher die Ansicht verfochten, daß unter dem Namen „Pseudoleucaemie" ganz verschiedene Krankheiten bezeichnet werden. v. Winiwarter hat 1875 besonders die grundsätzlichen Verschiedenheiten von „malignem Lymphom" und Lymphdrüsensarcom betont, indem er den rein hyperplastischen Charakter des malignen Lymphoms gegenüber dem heteroplastischen Charakter des Lymphosarcoms hervorhob. Es ist denn auch mit der Zunahme der klinischen und pathologisch-anatomischen Beobachtungen klar geworden, daß der Gesamtheit der Erscheinungen, für die früher die Namen Hodgkin'sche Krankheit, Pseudoleucaemie, malignes Lymphom, Lymphosarcom als Synonyma gebraucht wurden, mehrere unter sich genetisch und histologisch verschiedene Krankheiten zu Grunde liegen.

Wir unterscheiden demnach im Anschluß an Pinkus (in Nothnagel's spezieller Pathologie und Therapie) 3 Gruppen von Erkrankungen, die bei einem nichtleucaemischen Blutbefund das Symptom der Lymphombildung gemeinschaftlich haben und deren exakte Differentialdiagnose gelegentlich nur durch die histologische Untersuchung möglich ist.

1. „Wirkliche Pseudoleucaemie. In diese Klasse sind die generalisierten Lymphombildungen mit relativer Lymphocytose zu stellen, welche mit der wahren lymphatischen Leucaemie in eine Gruppe zusammengefaßt werden müssen.“ Früher hieß man Pseudoleucaemie die Fälle, in denen neben den klinischen und anatomischen Zeichen der Leucaemie der anscheinend normale Blutbefund die letztere Diagnose ausschloß. Die neueren Untersuchungen haben nun ergeben, daß auch bei solchen Fällen eine Aenderung des Blutbefundes und zwar eine Vermehrung der Lymphocyten zu konstatieren ist. So lange die Bluthistologie weniger gefördert war, wurde diese „relative Lymphocytose“ übersehen. Bei gesunden Erwachsenen ist nach Engel das Verhältnis der gewöhnlichen polynukleären Leucocyten zu den Lymphocyten wie 3 : 1. Dieses Verhältnis findet sich nun in vielen Fällen zu Gunsten der Lymphocyten verschoben. In manchen Fällen tritt eine derartige Vermehrung der Lymphocyten ein, daß sich auch das Verhältnis der Gesamtzahl der weißen zu den roten Blutkörperchen wesentlich verändert zeigt und das Bild des Blutbefundes sich mehr und mehr dem der wahren lymphatischen Leucämie nähert. Um nun doch einigermaßen eine Abgrenzung gegen letztere Krankheit zu bekommen, will Pinkus den Grenzbezirk der Pseudoleucaemie da setzen, wo das Verhältnis W : R (weiße zu den roten) sich zwischen den Zahlen 1 : 200 bis höchstens 1 : 100 bewegt. Er ist sich aber dabei wohl bewußt, daß eine derartige Grenze nur einen beschränkten Wert haben kann.

Da ja damit zwischen den beiden Krankheiten nur mehr ein quantitativer Unterschied im Befund des Blutes besteht, läge es recht nahe, die beiden Affektionen überhaupt als eine einheitliche aufzufassen. In der Tat ist diese Ansicht schon ziemlich frühe ausgesprochen worden, besonders auch mit dem Hinweis auf die Tatsache, daß man eine Pseudoleucaemie in wahre lymphatische Leucaemie mit typisch leucaemischem Blutbefund des öfteren übergehen sah. Es finden sich aber in einzelnen Fällen der hieher gehörigen Erkrankungen noch solche Unterschiede in einzelnen klinischen und pathologisch-anatomischen Erscheinungen, daß es vorerst doch noch nicht angängig ist, beide Affektionen mit einander zu identifizieren.

Die zweite anatomische Hauptveränderung der Pseudoleucaemie ist die Affektion des lymphatischen Gewebes, die ihr den Namen des multiplen malignen Lymphoms verschafft hat. Diese Veränderung findet sich übrigens in annähernd gleicher Weise auch bei der wahren lymphatischen Leucaemie. Sie besteht im allgemeinen in einer reinen Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und kann überall da Platz greifen, wo lymphatisches Gewebe schon präformiert vorhanden ist. Nun ist aber nach den neueren Untersuchungen Ribbert's und Arnold's das lymphatische Gewebe eines der verbreitetsten histologischen Elemente. Es gibt so ziemlich kein Organ, in dem es nicht nachgewiesen zu sein scheint. Es sind denn auch die noch genauer zu beschreibenden Hyperplasieen, in allen Lymphdrüsen, der Milz, der

Leber, der Lunge, den Nieren, den lymphatischen Apparaten des Darmes und im Knochenmark gefunden worden.

Diese allgemeine Verbreitung ist also nicht, um das hier gleich vorwegzunehmen, etwa als Metastasenbildung aufzufassen, sondern sie tritt nur da auf, wo lymphatisches Gewebe präformiert vorhanden ist. Die Lymphombildung kommt hier durch Zellteilung in den vorgebildeten kleinen Lymphocytenhäufchen zu stande (Ribbert).

Die Pseudoleucaemie im engeren Sinn entspricht ziemlich genau dem malignen Lymphom, wie es v. Winiwarter 1875 erstmals genauer definiert und beschrieben hat. Er unterscheidet eine weiche und eine harte Form der lymphatischen Tumoren.

Bei der ersteren Form finden sich weiche, fast fluktuierende Geschwülste, die beweglich, unter sich verschieblich und mit der Haut nicht verwachsen sind, seltener sind die Drüsen durch sekundäre periadenitische Entzündungen mit einander verklebt. Mikroskopisch stellen sie ein hyperplastisches Drüsengewebe dar, dessen Lymphkörperchen etwas vergrößert und sehr stark vermehrt sind, so daß vom Gerüst manchmal kaum noch etwas zu sehen ist. Ausgeschüttelte Schnitte zeigen ein zartes Maschenwerk mit vermehrter Faserzahl.

Die harte Form erscheint beim Durchschnitt manchmal fast weiß, „einem Uterusfibrom ähnlich“, die Lymphdrüsenstruktur ist ersetzt durch ein Convolut von Faserzügen, die peripher schalenförmig angeordnet sind. Gegen die Marksubstanz

zu findet sich ein dichtes Netzwerk von Faserzügen. Vereinzelt sieht man noch Anhäufungen von Drüsensubstanz, deren Gerüste mit Lymphkörperchen vollgepfropft ist.

Zwischen beiden Formen finden sich beim gleichen Individuum öfters Uebergänge; die weiche Form ist als Jugendstadium der harten Form anzusprechen.

Das *maligne Lymphom* hat nicht die Tendenz, über seinen Mutterboden hinauszugreifen, es durchbricht nie seine, d. h. die Drüsenkapsel, um in Gewebe anderer Natur hineinzuwuchern. Innerhalb des einzelnen Organs selbst freilich findet häufig eine Confluenz der in der Norm deutlich von einander gesonderten Bildungen statt, da diese ja nicht durch besondere bindegewebige Hüllen streng von einander geschieden sind und ihre einfache Berührung durch zentrifugales Wachstum bereits zur Confluenz führt. Durch die hyperplastische Vergrößerung der Drüsen kann das Nachbargewebe natürlich auch geschädigt werden, aber nur durch Druck und mechanische Verdrängung, aber nicht infolge von Durchwucherung.

Ein *weiteres wesentliches Merkmal des malignen Lymphoms* ist der *Mangel des Zerfalls*; es geht keine retrograden Metamorphosen ein, wie sie in älteren Geschwulstpartien bei echten Neoplasmen so regelmäßig auftreten.

Wir haben schon oben erwähnt, daß die Generalisierung der Lymphombildung, die scheinbare Metastasenbildung nach der Theorie, der

wir hier folgen, nicht als metastatischer Vorgang auf dem Lymph- oder Blutweg aufzufassen ist, sondern es hat sich wohl nur da, wo vorher schon normaler Weise lymphoides Gewebe vorhanden ist, dieses durch Zellteilung vermehrt. Es ist auf den vorerst noch unbekannten spezifischen Reiz hin überall lymphoides Gewebe in Hyperplasie geraten. Durch die reichliche Produktion dieses Gewebes an Lymphocyten kommt die Vermehrung dieser Blutbestandteile zustande.

2. „Lymphosarcomatosis. Generalisierte Lymphombildungen ohne Blutveränderung oder mit Lymphocytenabnahme."

Kundrat hat 1893 mit diesem Namen eine Affektion gekennzeichnet, die er sowohl vom malignen Lymphom als vom Lymphdrüsensarcom getrennt wissen will. „Die Lymphosarcomatosis ist von den Sarcomen zu sondern und überhaupt nicht zu den Neubildungen im engeren Sinn zu rechnen, denn sie sind keine spontan in einzelnen oder multiplen Herden auftretenden atypischen Gewebsbildungen, die sich metastatisch vervielfältigen können, sondern Gewebsbildungen aus den Lymphdrüsen, folliculären und adenoiden Gebilden hervorgehend, die regionär auftreten und fortschreiten nach den Wegen der Lymphbahnen, eine Propagation auf dem Wege der Blutbahnen kommt ihnen selten, nebenbei, gewissermaßen gelegentlich zu. Sie stehen hiemit den Lymphomen namentlich der Pseudoleucaemie näher als den Sarcomen, wenn sie auch wieder

durch ihren atypischen Bau und noch mehr durch ihr Wachstum — das Einbrechen in die Nachbargewebe — sich von diesen unterscheiden. Dieser Zusammenhang wird auch in seltenen Fällen durch Uebergänge der pseudoleucaemischen Lymphome in Lymphosarcome gekennzeichnet."

Mikroskopisch beschreibt sie Kundrat als charakterisiert durch das reticulierte Grundgewebe mit eingelagerten lymphoiden Zellen, wobei betont werden muß, daß dasselbe nie dem normalen reticulierten lymphoiden Gewebe gleicht, indem die typische Ausbildung durch unregelmäßige Anordnung des Gerüstes, schwächere oder wieder mehr fibröse Ausbildung desselben, Reichtum und Größe der Zellen erheblich vom Typus abweicht.

Das Lymphosarcom Kundrat's besitzt keine Neigung zu retrograden Metamorphosen.

Der Blutbefund ist entweder ein normaler, oder es sind die Lymphocyten vermindert.

Der Charakter der Affektion wird von Kundrat noch als bösartiger wie Sarcom und Carcinom bezeichnet.

3. „Anderweitige nicht rein lymphatische Affektionen des Lymphapparates, Tuberkulose, maligne Tumoren."

Schon Wunderlich und dann Billroth haben bei der Beurteilung einzelner Fälle Hodgkin'scher Krankheit auf gewisse „skrophulöse" Eigenarten derselben aufmerksam gemacht. Im Laufe des letzten Jahrzehnts sind mehrere ur-

sprünglich — auch noch auf dem Sektionstisch — als malignes Lymphom aufgefaßte Fälle durch Tierversuch, histologische und bakteriologische Untersuchungen als Tuberkulose erwiesen worden. Es hat dann Fischer darauf hingewiesen, daß gelegentlich Tuberkulose anderer Organe oder auch der Lymphdrüsen selbst gemeinsam mit echtem malignem Lymphom vorkommt und daß hier vielleicht die Tuberkulose als Sekundärinfektion des geschwächten Organismus anzusehen sei.

Sternberg hat 1898 eine eigenartige Form der Tuberkulose des Lymphapparates beschrieben, die wohl manchmal schon verkannt und als malignes Lymphom angesehen worden sei. Es kommt dabei im lymphatischen Apparat mehr oder weniger zur Bildung eines eigenartigen Granulationsgewebes, das sich durch seinen oft sehr bedeutenden Reichtum an überaus großen Zellen auszeichnet. Dieselben haben im allgemeinen sehr viel Protoplasma und einen oder mehrere große, verschieden gestaltete, meist sehr intensiv färbbare Kerne. Dieses Granulationsgewebe ist bald mehr, bald minder reichlich und diffus in den verschiedenen lymphatischen Geweben entwickelt, oft so reichlich, daß das ursprünglich vorhandene Gewebe nur mehr auf spärliche Reste reduziert ist. Auf der Entwicklung dieses Granulationsgewebes beruht auch die bedeutende Vergrößerung der befallenen lymphatischen Organe, die eben zur Verwechslung des Krankheitsbildes mit dem der Pseudoleucaemie führt. In der Mehrzahl der Fälle kommt es, wenn auch sehr spät, zur Entwicklung eines typischen tuberkulösen Gra-

nulationsgewebes (miliare Tuberkel) ganz ähnlich wie in den gewöhnlichen Fällen einer universell verbreiteten Drüsentuberkulose.“ Man findet dann natürlich auch nekrobiotische Prozesse, Verkäsung und eitrige Einschmelzung. Leichter ist natürlich das Bild zu deuten, wenn daneben sonst im Körper offensichtlich tuberkulöse Prozesse sich vorfinden. In vielen Fällen trifft dies jedoch nicht zu, und man findet nur die Bildung des beschriebenen eigentümlichen Granulationsgewebes im Lymphapparat.

Typische maligne Neubildungen werden seltener Anlaß zu Verwechslungen bieten können; ihr schrankenloses Wuchern durch alle Gewebe, ihre Neigung zu retrograden Metamorphosen, zum Zerfall und zur Ulceration sind ja meist zu einer Zeit, da sie multiple Metastasen gebildet und den tödlichen Ausgang herbeigeführt haben, genügend ausgesprochen.

Als „anderweitige nicht rein lymphatische Affektion des Lymphapparates“ kommt höchstens das chronische Rückfallfieber (Ebstein) in Betracht, das hin und wieder dem malignen Lymphom ähnliche Veränderungen setzt. Es ist noch nicht genauer bekannt. Der eigentümliche klinische Verlauf wird hier wohl wesentlich noch zur Diagnose herangezogen werden müssen.

Die ganze soeben gegebene Einteilung der mit Lymphombildung verbundenen Erkrankungen würde eine wesentliche Modifikation erfahren müssen, wenn die Ribbert'sche Hypothese der Ubiquität präformierten lymphatischen Gewebes nicht zu Recht besteht.

Es sind hauptsächlich zwei Richtungen, welche für eine gänzlich andere Entstehungsart multipler Lymphome eintreten. Die einen Autoren schließen sich dabei der von Baumgarten'schen Theorie an, welche die haematogene Entstehung der Lymphocyten verficht, und halten die Lymphommetastasen aus Ablagerung von Lymphocyten des Blutes im Gewebe entstanden, die sich dann vielleicht am Orte ihrer Deponierung weiter vermehrt hätten. Diese Ansicht, schon von Virchow bekämpft, scheint jedoch wenig Anhänger mehr zu haben.

Im Gegensatz dazu nimmt Pappenheim zwar einen histiogenen Ursprung der Lymphocyten an, bekämpft aber dabei scharf die Ansicht Ribbert's, so daß damit die Lymphombildung selbstverständlich nicht mehr als hyperplastischer Prozeß gelten kann, sondern als heteroplastischer Vorgang erscheint. Nach Pappenheim sind die hier in Betracht kommenden Lymphome als „Granulome", als echte Neoplasmen aufzufassen, die einem freilich vorerst noch unbekannten spezifischen Reiz ihre Entstehung verdanken.

Da entscheidende Untersuchungen über die angeführten Streitfragen bis jetzt nicht vorliegen, so steht es vorerst wohl noch frei, sich der einen oder anderen Ansicht anzuschließen.

Fassen wir den vorliegenden Fall unter den oben erörterten differentialdiagnostischen Gesichtspunkten genauer ins Auge und fragen uns zunächst: Könnte es sich nicht um eine echte

lymphatische Leukaemie handeln, so ist dies wohl aus dem makroskopischen Sektionsbefund nicht so ohne weiteres zu entscheiden. Es spricht allerdings die Härte und Derbheit der vorliegenden Geschwülste gegen chronische lymphatische Leukaemie, bei der mehr die weichen Formen vorherrschen, entscheidend ist dies jedoch nicht. Entscheidend ist der Blutbefund. Da derselbe makroskopisch keine leukaemische Beschaffenheit aufweist, könnte es sich jedenfalls nur um einen leichten Fall handeln. Ziehen wir die Krankengeschichte zu Rate, so ersehen wir, daß am 15. X., also 4 Wochen vor dem Tod, 13 400 Leukocyten gezählt wurden, eine Zahl, die noch als normal gelten muß; 2 Wochen später wurden 33 400 Leukocyten gezählt. Auch diese Zahl ist nicht so hoch, daß wir das Recht zur Diagnose lymphat. Leukaemie hätten, insbesondere, da keine Angaben über das Verhältnis der hauptsächlich in Betracht kommenden Lymphocyten zu den übrigen weißen Blutkörperchen vorliegen, es sich also auch um eine einfache Leukocytose handeln könnte. Ueberhaupt ist beim Kind das Verhältnis der verschiedenen Blutzellen zu einander großen und in ihrer Bedeutung noch wenig erforschten Schwankungen unterworfen, so daß Loos zu dem Schluß kommt, wir seien vorerst nicht imstande, die Diagnose einer bestimmten Art der Anaemie im Kindesalter auf Grund des Blutbefundes allein zu stellen ohne Berücksichtigung des klinischen Bildes, welches die Krankheit außer dem Blutbefund bietet. Die klinischen Symptome haben uns nun im vorliegenden Falle sehr geringen Anhalt: das

Kind bot keine Blutungen, wie sie bei Leukaemie und Pseudoleukaemie so häufig vorkommen, auch der Obduktionsbefund ist in dieser Hinsicht negativ. Kurzum für die Diagnose einer echten lymphatischen Leukaemie finden sich keine Stützpunkte.

Eine myelogene Leukaemie wäre nach dem Befund des Knochenmarks — pyoide Beschaffenheit desselben — leicht schon makroskopisch zu erkennen. Leider ist die Obduktion desselben unterblieben. An den anderen Organen ist diese Art Leukaemie nur mikroskopisch aus der myeloiden Entartung derselben zu erkennen, ein Befund, der hier nicht zutrifft (s. unten den mikroskop. Befund).

Unter den „anderweitigen nicht rein lymphatischen Affektionen des Lymphapparats" ist das chronische Rückfallfieber von vorneweg auszuschließen; bei dieser Krankheit sitzen die Lymphome im Gegensatz zu unserem Fall hauptsächlich am Rumpf, nicht am Hals, auch bietet die Krankengeschichte keinerlei Hinweis auf diese Affektion.

Besonders wesentlich wird es bei den wenig prägnanten klinischen Erscheinungen des Falles sein, die Frage nach Tuberkulose, insbesondere der von Sternberg beschriebenen Form zu klären. Es ist da zunächst zu betonen, daß die genaueste Nachfrage keinerlei hereditäre Belastung ergeben hat. Die Eltern und Großeltern — mit Ausnahme des Großvaters väterlicherseits, der unbekannt ist, sind gesund, das Kind hat zwei gesunde Geschwister, es sind keine Geschwister

gestorben. Der Sektionsbefund nun weist keine Zeichen anderweitiger Tuberkulose auf, in den erkrankten Drüsen fanden sich weder Verkäsungen noch Einschmelzungen. Auch der mikroskopische Befund zeigt nicht das großzellige epitheloide Granulationsgewebe Sternberg's. Allerdings bietet derselbe doch Einzelheiten, die auch in dieser Beziehung als nicht ganz unverdächtig gelten müssen.

Wir lassen denselben sofort folgen: „Bei der mikroskopischen Untersuchung von Leber und Nieren finden sich zahlreiche kleine, ins Parenchym eingelagerte und dasselbe verdrängende Knötchen, die aus zahlreichen Lymphocyten, ziemlich protoplasmareichen, runden und kleinspindeligen Zellen bestehen; daneben finden sich einige eosinophile Zellen. Zwischen den Geschwulstzellen findet sich ein feinkörniges Stroma.

In der Milz, die im Ganzen eine ziemlich starke Induration des Gewebes erkennen läßt, finden sich ebenfalls diese kleinen Geschwulsteinlagerungen, die denselben Bau, wie jene aufweisen. Die Trabekel und die Milzkapsel zeigen — ebenso wenig wie die parenchymatösen Elemente der Leber und Nieren — nirgends eine Infiltration von Seiten der Neubildung. Neben den oben genannten Geschwulstzellen finden sich auch einzelne große, protoplasmareiche, teils einkernige, gelappte, teils mehrkörnige Zellen, nirgends aber Riesenzellen vom Typus der Langerhans'schen.

Diagnose: Pseudoleukaemische Lymphome."

Verdächtig an diesem Befund auf Tuberkulose ist besonders, daß sich in den Knötchen der Milz kleine, centrale nekrotische Herde finden. Allein es fehlen die Langerhans'schen Riesenzellen, und auch mit dem Bild, wie es Sternberg beschrieben hat, kann der vorliegende Befund nicht in rechten Einklang gebracht werden. Eine Untersuchung auf Tuberkelbazillen hat bei negativem Ausfall keine Beweiskraft, eher würde es etwas besagen, wenn in einem solchen Fall das Tierexperiment ein negatives Resultat hätte. Trotzdem diese Untersuchungen hier nicht gemacht wurden, glauben wir in vorliegendem Falle doch, Tuberkulose ausschließen zu dürfen, auf Grund des übrigen Befundes, des ganzen Verlaufs und des Fehlens des aetiologischen Moments.

Es kämen sodann differential-diagnostisch noch in Betracht malignes Lymphom, das Lymphosarcom im Sinne Kundrat's und echte maligne Tumoren, insbesondere das Sarkom. Verschiedene Einzelheiten des mikroskopischen Befundes machen es hier nicht leicht, so ohne weiteres eine dieser übrig bleibenden Möglichkeiten als evident vorliegend zu bezeichnen oder vorneweg auszuschließen.

Am meisten glauben wir darauf Wert legen zu müssen, daß die Geschwulstknötchen in keinem der untersuchten Organe ein Uebergreifen und Hineinwuchern in das eigentliche Parenchym erkennen lassen. Nirgends zeigt sich das Parenchym wie bei einem echten Neoplasma zerstört, es zeigt sich stets nur mechanisch verdrängt; auch da, wo die Knötchen der Milzkapsel z. B.

dicht anliegen, zeigt sich diese nirgends von ihnen durchwachsen oder durchbrochen. Man wird aus diesem Grunde ebenso das Kundrat'sche Lymphosarkom, das besonders bösartig wuchert, wie ein gewöhnliches Sarkom ausschließen dürfen, um so mehr als ja auch makroskopisch die für die erwähnten Affektionen typische Wachstumsart am primären Erkrankungsherd nicht in Erscheinung getreten ist. Ebenso sind ja auch die für Sarkom charakteristischen gröberen Zerfallsprozesse ausgeblieben.

Es bleibt uns also per exclusionem nur noch das maligne Lymphom, die Pseudoleukaemie im oben definierten engeren Sinne übrig. Es liegt hier hauptsächlich die sogenannte harte Form der Lymphombildung vor, nur einige Partien der Halsdrüsen zeigten weichere Consistenz. Daß wir es mit pseudoleukaemischen Lymphomen zu tun haben, dafür spricht auch der ganze Verlauf des Falles, insbesondere spricht dafür auch die Reaktion, welche die Erkrankung auf die Arsenbehandlung gezeigt hat. Der Erfolg war zwar kein nachhaltiger — genau wie in der Mehrzahl der Fälle —, aber es ist doch unter der genannten Therapie eine wenn auch vorübergehende, so doch beträchtliche Verkleinerung der Tumoren am Hals erzielt worden, so daß der Halsumfang in einem Monat um 5 cm zurückging.

Genauere Blutuntersuchungen, besonders über das Verhalten der Lymphocyten, liegen leider, wie schon oben erwähnt, nicht vor. Immerhin sprechen weder die Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen noch die starke Verminderung der

Erythrocyten gegen malignes Lymphom. Eine wesentliche Sicherung erführe die Diagnose, wenn wir einen Knochenmarksbefund zur Verfügung hätten. Das Knochenmark hat sich, wenn auch nicht regelmäßig, so doch öfters bei Pseudoleukaemie als beteiligt herausgestellt, und je mehr derartige Befunde erhoben werden, um so eher wird es möglich sein, die Stellung dieser Affektion zur lymphatischen Leukaemie und damit auch gegenüber den anderen hier in Betracht kommenden Erkrankungen zu präzisieren.

Wie so oft bei Leukaemie, zeigt sich auch in unserem Fall die Milz besonders exzessiv vergrößert, weniger die Leber. Die Organe sind dabei in ihren Formen nicht verändert, ein Verhalten, das bei echten Neoplasmen für gewöhnlich nicht zutrifft, immerhin bei lokalisiertem Lymphosarkom der Milz auch schon beobachtet wurde.

Von den lymphatischen Apparaten finden wir, mit Ausnahme der des Darms und der Tonsillen, die meisten ergriffen, bei Lymphosarkom finden wir dagegen besonders häufig, wenn es vom Hals ausging, die Tonsillen erkrankt und bald zur Ulceration kommen.

Mikroskopisch allerdings weicht der Befund im vorliegenden Fall von dem Bilde etwas ab, wie es Pincus für die Pseudoleukaemie im engeren Sinn verlangt. Die Lymphomknötchen bestehen hier nicht aus dem Stützgewebe mit alleiniger Lymphocyteneinlagerung, sondern es finden sich daneben auch noch andere Rundzellen und kleine Spindelzellen, sowie einzelne größere, ziemlich protoplasmareiche Zellen, immerhin prävaliert

in dem Bild ein zahlreiche Lymphocyten umschließendes Stroma. Die eosinophilen Zellen, die sich, wie öfters in malignen Lymphomen, so auch hier finden, können nach Fischer nicht zur Diagnose verwertet werden. Auffallend und gänzlich ungewöhnlich ist die in der Milz zu beobachtende centrale Nekrose der Knötchen. Wenn der gesamte übrige Befund nicht so sehr die Diagnose diese Tatsache stutzig machen. Es wäre möglich, diese Tatsache stutzig machen. Es wäre möglich daß diese und die anderen angeführten Abweichungen insgesamt darauf zurückzuführen wären, daß wir es hier mit einem Uebergang pseudoleukaemischer Lymphome in echte sarkomatöse Entartung zu tun hätten. Solche Umwandlungen sind schon öfters beobachtet worden, und es wird von den Autoren vielfach betont, wie schwer hier die Grenze im einzelnen Fall auch mikroskopisch zu ziehen ist.

Fragen wir nach der *Todesursache*, so werden wir dafür wohl die zunehmende *Anaemie* und *Kachexie* anzusehen haben. Die Sektion wies auch eine Nierenschädigung auf, die wir vielleicht auf Toxine beziehen dürfen, die bei dem Prozeß produziert wurden. Die Erkrankung wird ja vielfach als eine infektiöse aufgefasst. Darauf könnte auch das in den letzten Lebenswochen beobachtete Fieber hinweisen, wenn dies nicht auf die Nephritis zu beziehen ist. Das Gesichtsoedem kann man ja auch auf die letztere Komplikation zurückführen, es ist übrigens bei Pseudoleukaemie öfters beobachtet, ebenso wie eine terminale Temperatursteigerung, die aber gelegentlich auch fehlte.

In einer Anzahl von Fällen wird das Ende nicht durch die zunehmende Anaemie herbeigeführt, sondern es kommt gelegentlich durch die wachsenden Lymphome zu einer tödlichen Schädigung lebenswichtiger Organe, z. B. durch Kompression der Trachea oder Bronchien zur Erstickung, durch Kompression des Vagus zu Herzlähmung.

Die Aetiologie des malignen Lymphoms ist eine noch völlig dunkle. Es wurden mit Rücksicht auf den infektiösen Allgemeineindruck, den die Krankheit macht, schon verschiedene Bakterienarten beschuldigt, ohne daß es je gelang, im einzelnen Fall dafür einen strikten Nachweis zu führen. In neuester Zeit wollte Löwitt bei der so ähnlichen lymphatischen Leukaemie eine Amöbe als Urheber der Erkrankung im Blut nachgewiesen haben, andere Beobachter konnten sich jedoch von der Richtigkeit seiner Entdeckung nicht überzeugen. In manchen Fällen wurden lokale Affektionen im Bereich des Kopfes, besonders der Tonsillen als Ausgangspunkt angeschuldigt. Dann wurden auch verschiedene Infektionen: Typhus, Syphilis, Scharlach, Masern, besonders häufig Malaria verantwortlich gemacht. In einem Fall von Billroth soll sich die Erkrankung an einen Bienenstich angeschlossen haben.

Familiäres Vorkommen wurde öfters beobachtet. Beim männlichen Geschlecht scheint die Erkrankung häufiger vorzukommen als beim weiblichen, was ja für unseren Fall nicht zutrifft. Was das Alter angeht, so scheint die frühe Jugend und

das reife Mannesalter am meisten bedroht zu sein.

Von allen aetiologischen Momenten erscheint in unserem keines herangezogen werden zu können. Das Kind stammt aus gesunder Familie, insbesondere liegt für Lues kein Anhaltspunkt vor. Abgesehen von der Rhachitis und Brechdurchfall weiß die Mutter keine Kinderkrankheit anzugeben. Ob wir dem Ausschlag, den das Kind beim Zahnen und unmittelbar bis zum sichtbaren Beginn der Erkrankung öfters gehabt hat, mit den sogenannten Erythrodermien, die öfters als „alymphaemische Vorstadien" der Pseudoleukaemie beobachtet wurden, in Zusammenhang bringen dürfen, erscheint doch zum mindesten recht zweifelhaft.

Wenn auch das Gesamtbild des malignen Lymphoms, das der Pseudoleukaemie im engeren Sinn genau entspricht, allmählich etwas genauer definiert ist — insbesondere durch Ehrlich und seine Mitarbeiter —, so erscheint es doch als besonders gewinnbringend, bei allen in Betracht kommenden Fällen intra vitam den histologischen Blutbefund, insbesondere das Verhalten der Lymphocyten, genau festzulegen, bei Obduktionen besonders auch regelmäßig den Befund des Knochenmarks zu erheben. So wird schließlich doch über die Stellung der Pseudoleukaemie insbesondere zur lymphatischen Leukaemie eine Klarheit gewonnen werden und damit vielleicht auch auf die anderen hier differentialdiagnostisch in Frage kommenden Affektionen ein schärferes Licht fallen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Obermedizinalrat Professor Dr. Bollinger für die Ueberlassung des Falles, Herrn Professor Dr. Dürck für die Beratung bei der Ausarbeitung, sowie Herrn Dr. Oberndorfer, Assistent am patholog. anatom. Institut für die Unterstützung bei der mikroskopischen Bearbeitung meinen ergebensten Dank auszusprechen. Herrn Professor Dr. Herzog, Oberarzt der chirurg. Abteilung des Hauner'schen Kinderspitals, sowie Herrn Dr. Oppenheimer, Kinderarzt hier, danke ich bestens für die Ueberlassung der Notizen aus der Krankengeschichte des Falles.

Verzeichnis der benützten Literatur.

Nothnagel, Spezielle Pathologie u. Therapie, VIII 2.

Fischer, Ueber malignes Lymphom. Archiv f. klin. Chirurgie 1897 Bd. 55.

Goldmann, Beitrag zu der Lehre vom malignen Lymphom. Zentralblatt für allgemeine Pathol. u. pathol. Anatomie 1892 Bd. 3.

Kundrat, Ueber Lymphosarkomatosis. Wiener klin. Wochenschrift 1893 S. 211, 234.

Westphal, Beitrag zur Kenntnis der Pseudoleukämie. Deutsches Archiv für klin. Medicin 1893 Bd. 51.

v. Winiwarter, Ueber das maligne Lymphom u. Lymphosarkom. Archiv f. klin. Chirurgie 1875 Bd. 18.

Loos, Ueber die Veränderungen der morpholog. Bestandteile des Blutes bei verschiedenen Krankheiten der Kinder. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1895. N. F. Bd. 39.

Engel, Ueber verschiedene Formen der Leukocytose bei Kindern. 15. Kongress f. innere Medicin 1897 S. 404.

Sternberg, Ueber eine eigenartige, unter dem Bild der Pseudoleukämie verlaufende Tuberkulose des lymphatisch. Apparats. Zeitschr. f. Heilkunde 1898 Bd. 19.

Pappenheim, Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigen Stand der Pleurazellen-Frage. Virchows Archiv Bd. 169.

Schlesinger, Ueber Plasmazellen u. Lymphozyten. Virch. Archiv Bd. 169.

Ziegler, Allgemeine u. spez. pathol. Anatomie.

Tillmanns, Spezielle Chirurgie.

Strümpell, Spezielle Pathologie u. Therapie.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Philipp Mayer, bin geboren am 26. Juli 1874 zu Marbach a. N. (Württemberg) als Sohn des 1886 in Hohenheim verstorbenen Oberlehrers Heinrich Mayer. Ich besuchte zunächst die Lateinschulen in Hohenheim und Herrenberg.

Von 1888—1892 war ich Zögling der evangelisch-theologischen Seminare Schönthal und Urach. Sommer 1892 machte ich die Maturitätsprüfung und bezog im Herbst des genannten Jahres die Universität Tübingen, wo ich zunächst ein Semester als Theologe inskribiert war. Vom Sommersemester 1893 ab widmete ich mich der Medizin und bestand im Frühjahr 1895 das tentamen physicum. Im Sommersemester 1895 studierte ich in Kiel, genügte vom 1. Oktober 1895 bis 1. April 1896 der ersten Hälfte meiner militärischen Dienstpflicht in Ludwigsburg.

Ich setzte dann meine Studien in Würzburg fort, wo ich 2 Semester zubrachte. Für das Sommersemester 1897 bezog ich die Universität Berlin. Vom Wintersemester 1897/98 ab studierte ich an der Universität München, wo ich im Juli 1900 als Arzt approbiert wurde. Darauf genügte ich dem Rest meiner Dienstzeit, war dann verschie-

dentlich als Assistent und Vertreter praktischer Aerzte tätig. Vom 1. Mai 1902 bis 1. Oktober 1903 versah ich die Stelle eines Assistenzarztes an der Lungenheilstätte Wilhelmsheim (Württemberg). Seit 1. November 1903 bin ich an der Universitätspoliklinik für Kehlkopf- und Nasenkrankheiten hier als Volontär tätig.

Heinrich Mayer, approb. Arzt.

